

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
des Fachbereiches Veterinärmedizin an der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

Die Messung der Arm-Lippen-Zeit
mit Fluorescein beim Hund

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lutz Dietzel
Tierarzt aus Heidelberg

Berlin 1971

Journal-Nr. 736



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
des Fachbereiches Veterinärmedizin an der
Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

Die Messung der Arm-Lippen-Zeit
mit Fluorescein beim Hund

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Lutz Dietzel
Tierarzt aus Heidelberg

Berlin 1971

Journal-Nr. 736

Gedruckt mit der Genehmigung des Veterinärmedizinischen
Fachbereiches der Freien Universität Berlin



Fachbereichsvorsitzender: Prof. Dr. J. Boch
Referent : Prof. Dr. J. Werner
Korreferent : Prof. Dr. L. F. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 1971

Gliederung

1. Einleitung und Aufgabe
2. Literaturübersicht
3. Material und Methode
4. Ergebnisse
 - 4.1 Arm-Lippen-Zeiten bei gesunden Hunden
 - 4.11 Einfluß der Konzentration des Farbstoffes
 - 4.12 Frequenzabhängigkeit und Größe der Streuung
 - 4.13 Graphische Abgrenzung des Normbereiches
 - 4.14 Reproduzierbarkeit der Arm-Lippen-Zeit
 - 4.15 Aufwendigkeit der Methode
 - 4.2 Arm-Lippen-Zeiten bei kranken Hunden
5. Diskussion
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis

Einleitung und Aufgabe

Die Verlängerung von Kreislaufzeiten gilt in der Humankardiologie als zuverlässiges Zeichen für das Bestehen einer Herzinsuffizienz (6,8,13,27). Im Hinblick auf die klinische Diagnostik dieser Krankheit bei Hunden wurde von W e r n e r und Mitarbeitern (24) eine Messmethode für die zentrale Kreislaufzeit mittels Herzkathetern publiziert. Diese Untersuchungen ergaben eine Abhängigkeit der zentralen Kreislaufzeit von der Herzschlagfrequenz. Bei höheren Herzschlagfrequenzen traten kürzere Zeiten auf, bei niedrigeren längere. Dieses Ergebnis ermöglicht, in der Diagnostik verlängerte Zeiten, bei gleichzeitiger Messung der bestehenden Schlagfrequenz des Herzens, genauer abzugrenzen. Die Messung der zentralen Kreislaufzeit erfordert aber Aufwand und wird im allgemeinen einer Klinik vorbehalten bleiben.

Deshalb sollte in der vorliegenden Arbeit an einer ausreichenden Zahl gesunder Hunde geprüft werden, ob die Dauer einer einfach (4.11) zu messenden Kreislaufzeit, nämlich der Arm-Lippen-Zeit (ALZ), ebenfalls von der Herzschlagfrequenz abhängig ist. Weiter sollte untersucht werden, ob die dadurch verringerte Streuung der Zeiten im klinischen Fall eine genauere Abgrenzung von der Norm ergibt (4.12, 4.2.) und ob diese Abgrenzung in einem Normogramm auf technisch einfache Weise möglich ist (4.13). Außerdem sollten Versuche mit verschiedenen Konzentrationen des benutzten Farbindikators die Sicherheit der Endpunktbestimmung (4.11) und Dreifachmessungen die Sicherheit der Messergebnisse (4.14) zeigen.

2. Literaturübersicht

Unter der Kreislaufzeit versteht man diejenige Zeit, die eine in das Blut verabreichte Indikatorsubstanz braucht, um einen bestimmten Teil des Kreislaufsystems zu durchlaufen (6,8,12). Diese Meßstrecke muß durch ihren Anfangs- und Endpunkt gekennzeichnet sein, um Angaben über Kreislaufzeiten vergleichbar zu machen. Es gibt heute eine sehr große Anzahl verschiedener Methoden zur Bestimmung von Kreislaufzeiten.

Nach der Einführung der Kreislaufzeitbestimmung in die Humanmedizin durch E. K o c h (11) 1922 wurde die Messmethode hinsichtlich der Indikatorsubstanzen, der untersuchten Stromabschnitte und der Art der Endpunktbestimmung häufig modifiziert. Einerseits wollte man das Messergebnis objektivieren, andererseits die Untersuchung für die Routine vereinfachen (1).

Während K o c h eine Natrium-Fluoresceinlösung verwendete (11), wurden im Laufe der Zeit verschiedene andere Substanzen zur Ermittlung einer Kreislaufzeit beim Menschen herangezogen. Wohl am bekanntesten sind der Decholin (26)- und der Saccharin (5)-Test, die die Geschmacksempfindung des Untersuchten nach der Injektion dieser Stoffe zur Messung ausnutzen. Die Wärmeempfindung nach der intravenösen Injektion von Magnesiumsulfat oder Kalziumglukonat (20) wurde ebenfalls zur Kreislaufzeitbestimmung genutzt. Neben diesen vier, sich vorwiegend auf die subjektiven Angaben des Probanden stützenden Methoden, wurden das Auftreten des typischen Äthergeruches in der Ausatemungsluft nach einer Ätherinjektion (5) und der trotz bewusster Unterdrückung einsetzende Atemzug

nach einer Lobelininjektion (9) als objektivere, direkt vom Untersucher wahrnehmbare Erscheinungen für eine Kreislaufzeitmessung herangezogen. Zur direkten Kreislaufzeitmessung werden heute viele Farbstoffe dem Blut beigegeben, so Methylenblau (16) und Evansblue (3), außerdem werden P ²³-markierte Zellen (21) und verschiedene Isotopen, z.B. Natrium ²⁴ (19) sowie Thorium-X (2) angewendet.

Die Tab.1 soll einen Überblick über die in der Humanmedizin gebräuchlichen Verfahren geben, die Na-Fluorescein als Indikator zur Kreislaufzeitbestimmung benutzen. Der einfachen Handhabung und des geringen apparativen Aufwandes wegen wurde, wie Tab.1 zeigt, Na-Fluorescein am häufigsten angewendet, es kann sogar bei Säuglingen und Bewusstlosen benutzt werden (15).

Reines Fluorescein ist schwer wasserlöslich. Daher muß ein Salz zur Herstellung der wäßrigen Lösung verwendet werden. Das zweifach Natrium-substituierte Fluorescein bietet sich hier an. Es ist atoxisch, allergische Reaktionen sind nicht bekannt, es fluoresziert deutlich unter ultraviolettem Licht und es wird rasch vollständig renal eliminiert (23).

Zur Messung der Kreislaufzeit an Hunden (s. Tab.2) entwickelten L o e v e n h a r t und Mitarbeiter (16) ein recht aufwendiges Verfahren, mit dem die Kreislaufzeit simultan auf direktem und indirektem Wege ermittelt wurde. Die direkte Messung zeigte die Reisezeit zwischen linker und rechter V. jugularis externa an. Als Indikatoren wurden Lithiumbenzoat und Lithiumazetat und auch Hexamethylenetetramin in die linke Jugularvene injiziert, zur Endpunktermittlung wurden

mittels einer Apparatur im Abstand von 0,2 Sekunden Blutproben aus der rechten Jugularvene entnommen. Die organischen Lithiumsalze wurden spektrographisch, Hexamethylentetramin chemisch mittels Destillation im Venenblut bestimmt. Die indirekte Kreislaufzeit wurde durch die Reaktion des Atemzentrums auf intravenös injiziertes Natriumcyanid bestimmt. Neben den Zeiten gesunder Hunde (s. Tab.2) fanden die Autoren weitere Ergebnisse: Diejenige Substanz, deren geringste Blutkonzentration schon eine deutlich meßbare Reaktion zeigte, ergab die kürzesten Kreislaufzeiten. In einer Hundegruppe von 4,5 bis 11,5 kg Körpergewicht konnten sie keinen Zusammenhang zwischen Kreislaufzeit und Körpergewicht feststellen. Ebenso konnten sie keine Abhängigkeit zwischen Herzschlagfrequenz und Kreislaufzeit finden. Allerdings wurde nur bei drei Messungen die Zahl der Herzschläge pro Minute ermittelt und das bei der Messung verabfolgte Natriumcyanid bewirkte eine recht unterschiedliche Herabsetzung der Herzschlagzahl. Bei nach zwei Stunden oder nach einem Tag wiederholten Messungen am gleichen Tier, stellten sie geringe Zeitdifferenzen fest (bis zu 0,8 Sekunden). Bei Injektion in die V. saphena statt in die V. jugularis externa konnten sie bei den gleichen Tieren Verlängerungen der Zeiten um 1,14 Sekunden beobachten.

In späteren Untersuchungen ermittelten G i b b s o n und Mitarbeiter (7) an Hunden von 5 bis 30 kg Körpergewicht mit der Natriumcyanidmethode (Injektionsort V.femoralis), daß höheres totales Blutvolumen und höheres Körpergewicht zu einer geringen Verlängerung der Reaktionszeit führen (5-10 kg KGW im Mittel 8,5 Sekunden; 10-15 kg KGW im Mit-

tel 10,1 Sekunden; 15-30 kg KGW im Mittel 11,7 Sekunden Reaktionszeit).

W a n g (22) untersuchte gesunde Hunde im Gewicht von 6 bis 15 kg mit Na-Fluorescein (1 ml, 10%ige Lösung). Nach experimentell zugefügten Traumen fand er bei den Hunden bei stundenweise wiederholten Kreislaufzeitbestimmungen, daß sich im Zustand des Schocks die Kreislaufzeit erheblich verlängert. Die Kreislaufzeitverlängerung konnte zur prognostischen Beurteilung benutzt werden. Daneben fand er, daß gleichzeitig im Schockzustand mittels Natriumcyanid ermittelte Reaktionszeiten sich nur bis zu einer Grenze von 20 Sekunden vergrößerten, wohingegen sich die Fluoresceinzeiten progressiv bis 95 Sekunden Dauer verlängerten.

J a c k s o n (10) untersuchte trainierte Rennhunde, deren Körpergewicht zwischen 20 und 28 kg lag und deren Herzschlagfrequenz sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in normalen Bereichen bewegte. Er maß nach intravenöser Injektion von 1 ml gesättigter Na-Fluoresceinlösung pro 15 kg KGW die Arm-Konjunktiva-Zeit (s. Tab.2). Bei Hunden, die Symptome der in Amerika häufigen Herzwurmerkrankung zeigten, konnte er regelmäßig Zeiten über 15 Sekunden feststellen und kam zu dem Ergebnis, daß solch verlängerte Zeiten Anzeichen einer Erkrankung des Zirkulationsapparates darstellen. Weiter bemerkte J a c k s o n, daß bei kranken Hunden die Fluoreszenz verlangsamt, dagegen bei gesunden Hunden plötzlich erscheint. Dieses langsame Erscheinen der Fluoreszenz trat bei gesunden Hunden auch auf, wenn die injizierte Indikatormenge zu gering war oder paravenös injiziert wurde.

3. Material und Methode

In der Zeit vom März 1969 bis Dezember 1970 wurden 64 Messungen der Arm-Lippen-Zeit (ALZ) an 22 in Rasse, Alter, Geschlecht und Gewicht unterschiedlichen Hunden vorgenommen (s.Tab.3) Als Dosis wurde anfänglich bei einigen Tieren über 25 kg KGW 2 ml einer Na-Fluoresceinlösung gegeben, in den Versuchsreihen einheitlich 1 ml.

In der ersten Versuchsreihe - zur Feststellung der günstigsten Konzentration des Indikators - wurde die Messung an 7 Hunden mit jeweils 10%-, 15%- und 20%igen Lösungen vorgenommen. Diese Konzentrationen wurden nach den allgemein üblichen in der Literatur gewählt (s. Tab.1 und 2; 13,14,15,17,22).

In der zweiten Versuchsreihe - zur Feststellung der Frequenzabhängigkeit - wurden auf Grund der Ergebnisse der Konzentrationsversuche mit 15%iger Lösung 50 Untersuchungen an 22 Hunden durchgeführt.

In der dritten Versuchsreihe - zur Prüfung der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse - wurden an 8 Hunden ebenfalls mit 15%iger Lösung im Abstand von 2 Tagen 3 Messungen, insgesamt 24 Messungen, vorgenommen.

Untersuchungsgang und Arbeitseinteilung

Der Hund wird in Brust-Bauch-Lage auf einem Untersuchungstisch z.B. von dem Tierbesitzer gehalten (Abb.1), der dabei mit seiner den Hundekopf fixierenden Hand die Letzen des

Hundes spreizt und die so sichtbar gemachte Mundschleimhaut vor die an der Tischkante befestigte UV-Lampe¹⁾ (maximale UV-Lichtemission zwischen 340 und 360 nm) hält. Der Tierarzt injiziert mit einer weitlumigen Kanüle²⁾ (Kal. 0,80x39 mm) die Na-Fluoresceinlösung³⁾ bei verdunkeltem Raum in die V. cephalica antebrachii und beobachtet danach das Einsetzen der grüngelben Fluoreszenz in der Mundschleimhaut. Die Hilfsperson, der vom Untersucher "Beginn" und "Ende" der Messung angesagt wird, mißt mit einer Stoppuhr die ALZ vom ersten Druck auf den Spritzenkolben an und registriert mittels eines EKG-Gerätes (s. Abb. 2; oder durch Zählen der Pulsschläge an der A. femoralis) die Zahl der Herzschläge bis zum Ende der Messung bei Erscheinen der Fluoreszenz. Aus der gemessenen ALZ und der Zahl der Herzschläge (HSL) ergibt sich durch Dividieren der mittlere RR-Abstand, Herzaktion pro Sekunde, (ALZ dividiert durch HSL=RR). Ebenso einfach errechnet sich die Zahl der Herzaktionen pro Minute (HF) während der ALZ-Messung (60 dividiert durch RR=HF). Bei Verwendung des Normogrammes ist diese Rechnung nicht notwendig (s. 4,13 und Abb. 3).

4. Ergebnisse

4.1 Arm-Lippen-Zeiten bei gesunden Hunden

4.11 Einfluß der Konzentration des Farbstoffes

Um festzustellen, bei welcher Konzentration das Erscheinen

1) Fa. Original-Hanau-Höhensonnen, Hanau

2) Fa. Braun, Melsungen

3) Fa. Merck, Darmstadt

von 1 ml fluoreszierendem Farbstoff in der Mundschleimhaut optimal erkennbar ist, wurden die Arm-Lippen-Zeiten der 7 Hunde in der ersten Versuchsreihe (Tab.4) mit Hilfe des Paarvergleiches und des t-Testes verglichen, und zwar die mit 20%iger Lösung gewonnene ALZ mit der der 15%igen, die mit 15%iger Lösung gewonnene mit der der 10%igen Lösung. Zwischen beiden Vergleichsreihen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Die Ankunft des Farbstoffes ließ sich demnach bei allen drei verwendeten Konzentrationen gleich gut erkennen. Der Farbstoff wurde aber unterschiedlich gut vertragen. Bei der 20%igen Lösung erbrachen vier der sieben Hunde unmittelbar nach der Messung. Deshalb wurde von einer weiteren Benutzung der 20%igen Lösung abgesehen, hingegen wäre es gleichgültig gewesen, ob 10%ige oder 15%ige Lösung weiter verwendet worden wäre. Um die Dosis, die einheitlich ohne Rücksicht auf das Körpergewicht für alle Hunde 1 ml betragen sollte, so niedrig halten zu können, wurde die 15%ige Lösung weiter verwendet.

Damit war die Frage nach der für die Verträglichkeit und die Endpunktbestimmung günstigsten Konzentration zu Gunsten der 15%igen Na-Fluoresceinlösung beantwortet.

4.12 Frequenzabhängigkeit und Größe der Streuung

Die Frequenzabhängigkeit der ALZ und die Größe der Streuung wurden an Hand von 50 Messungen an 22 Hunden ermittelt (s.

Tab.5). Mit größer werdendem RR-Abstand bzw. Verringerung der Herzschlagfrequenz wurde die ALZ systematisch länger. Für die untersuchte Hundegruppe, deren Körpergewicht von 15 bis 30 kg reichten, ergab sich eine statistisch gesicherte Abhängigkeit der Dauer der ALZ von der Herzschlagfrequenz ($p < 0,001$). Dieses Kenntnis der Frequenzabhängigkeit ermöglichte gegenüber den weit auseinander liegenden Zeiten der Vorversuche (24) und den in der Literatur Genannten (Tab.2), die Streuung der ALZ für die jeweils während der Messung bestehende Herzschlagfrequenz einzuschränken und eine gemessene ALZ zur entsprechenden Herzschlagfrequenz in Beziehung zu setzen.

So konnte die in der Aufgabenstellung gestellte Frage nach der Frequenzabhängigkeit positiv beantwortet werden. Die festgestellte Abhängigkeit der ALZ ergab eine wesentliche Einengung der Normgrenzen und damit tatsächlich eine bessere und genauere Abgrenzung veränderter Arm-Lippen-Zeiten.

4.13 Graphische Abgrenzung des Normbereiches

Die Beziehung zwischen ALZ und Herzschlagfrequenz ist in Abb.3 graphisch dargestellt. Die Ordinateneinteilung gibt die Dauer der ALZ in Sekunden an, die Abszisseneinteilung in Zehntelsekunden den mittleren Abstand zwischen zwei Herzschlägen bzw. die Zahl der Herzschläge pro Minute. Die Regressionsgerade entspricht der mittleren Dauer der ALZ bezogen auf die mittleren RR-Abstände von 0,2 bis 0,8 Sekunden. Die vier zur Regressionsgeraden parallelen Linien geben die ein- und zwei Sigma-Grenzen an. Im klinischen Fall kann aus diesem Normogramm

leicht entnommen werden, ob eine ALZ innerhalb der Norm oder außerhalb der Sigma-Grenzen liegt. Um den Punkt, der im Koordinatensystem dem Wertepaar entspricht, leicht und schnell aufzufinden, wurde die Frequenzabhängigkeit als Beziehung zwischen der ALZ und der Zahl der Herzschläge während der Messung (HSL) ausgedrückt. Damit kann man die Frequenzabhängigkeit direkt aus der Dauer der ALZ und Zahl HSL ermitteln. Diesem Zweck dient die diagonale Linienschar. Sie repräsentiert die am rechten und oberen Bildrand angegebenen Herzschlagzahlen während der Messung (Beispiel s. Legende Abb.3). Die Feststellung des RR-Abstandes ist nach Lokalisation des Wertepaares durch Lotung auf die Abszisse möglich. Jedoch ist dies für die Beantwortung der Frage, ob die ALZ verlängert, verkürzt oder nicht verändert ist, unerheblich.

Es kann festgestellt werden, daß es mit Hilfe des Normogrammes (s. Abb.3) auf einfache und schnelle Weise möglich ist, zu entscheiden ob eine ALZ verändert ist oder nicht.

4.14 Reproduzierbarkeit der Arm-Lippen-Zeit

Zur Prüfung der Sicherheit der Meßmethode wurde die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Dreifachmessungen im Abstand von je zwei Tagen an 8 Hunden untersucht. Mittels des Paarvergleiches und des t-Testes wurden alle ersten mit den zweiten und alle zweiten mit den dritten Ergebnissen verglichen. Es ergab sich in beiden Vergleichen kein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Das bedeutet: Die Streuung der Messergebnisse

se ist zufällig bzw. unsystematisch.

Man kann somit sagen: Die Messergebnisse ließen sich in den wie oben beschriebenen Dreifachmessungen sicher reproduzieren.

4.15 Aufwendigkeit der Methode

Die Methode ist insofern aufwendig, als der reibungslose Ablauf der Untersuchung die Beteiligung von drei Personen erfordert, von denen zwei durch mehrmalige Untersuchungen bis zu einem gewissen Grad eingeübt sein müssen. Das sind der Untersucher (Tierarzt) und die Hilfsperson (Sprechstundenhilfe, s. Abb.1).

Ein Vorteil der Methode ist, daß die drei Personen beanspruchende Untersuchung nur kurze Zeit dauert; sieht man von der Injektionsvorbereitung, der Verdunkelung des Raumes und der Vorbereitung der UV-Lampe ab, was eine Person besorgen kann, braucht man diese drei Personen bzw. dauert der eigentliche Meßvorgang nur wenige Sekunden bzw. Minuten. Die benötigte Menge von 1 ml der 15%igen Na-Fluoresceinlösung kostet pro Untersuchung Pfennige.

Was also an der Personalzahl aufwendig ist, wird durch die sehr kurze Dauer und die geringen Kosten der Untersuchung wettgemacht.

4.2 Arm-Lippen-Zeiten bei kranken Hunden

Um zu prüfen, ob sich mit dem geschilderten Verfahren im Verdachtsfalle Herzkrankheiten bei Hunden objektivieren lassen, wurden fünf herzkrankte Hunde, die in der Klinik in Behandlung waren, wie beschrieben untersucht (Tab.6). Die Wertepaare dieser Hunde sind als die mit den Ziffern 1 bis 5 bezeichneten Kreuze in das Normogramm eingetragen (Abb.3). Bei Hund Nr.2 konnten Hydrops ascites sowie Ödeme an der Unterbrust und Extremitäten beobachtet werden. Bei vier der Hunde war ein systolisches Mitralgeräusch hörbar. Röntgenologisch wurden in allen Fällen eine Herzvergrößerung, zweimal Zeichen einer Lungenstauung beobachtet. Bei allen Patienten konnten elektrokardiographisch Anzeichen für Störungen der Erregungsausbreitung und Erregungsüberleitung gefunden werden; im Einzelnen: AV-Block, PQ-Verlängerung, QRS-Verbreiterung, tiefe Aufspaltung in R und häufig Extrasystolen. Die mit den Indices a und b bezeichneten Wertekreuze des Hundes Nr.5 wurden im Abstand einer halben Stunde gewonnen, während der der Hund im Schritt bewegt worden war. Bei beiden Messungen trat die Fluoreszenz nur allmählich in Erscheinung.

Sechs der gemessenen Arm-Lippen-Zeiten dieser Patienten liegen außerhalb der Sigma-Grenzen und sind deutlich verlängert. Der mit seiner ALZ innerhalb der ein-Sigma-Grenze liegende Hund Nr.4 unterschied sich klinisch nicht von den übrigen Patienten.

5. Diskussion

Die Methode der Arm-Lippen-Zeit-Bestimmung mittels Na-Fluorescein wurde nach dem Literaturstudium und Voruntersuchungen (24) erwählt. Diese Methode hat gegenüber anderen Verfahren zur Bestimmung der Kreislaufzeit, z.B. mit Decholin, Saccharin oder Magnesiumsulfat und Kalziumglukonat, durch die Art der Endpunktermittlung den Vorteil relativer Objektivität. Soweit sich der Untersucher auf die Wahrnehmung des Stoffes durch den Untersuchten zur Endpunktermittlung stützen muß, kommt eine Anwendung beim Hund kaum in Frage, obgleich sicherlich Reaktionen auf manche Indikatoren zu erwarten sind (z.B. Speicheln nach Gabe von Decholin). Die Bestimmung der Kreislaufzeit mittels Na-Fluorescein ist auch in der Humanmedizin am weitesten verbreitet. Methoden zur Vervollkommenung dieses Verfahrens sind bis in die jüngste Zeit entwickelt worden (15). Die Anwendung eines Dermofluorographen, wie er von L a n g e (15) 1960 entwickelt und beschrieben wurde, scheint beim Hund wegen der damit verbundenen Belästigung des Tieres nicht ratsam. Darüber hinaus ist zu sagen, daß das Erkennen des Fluoreszenzphänomens bei verschiedenen Beobachtern und entsprechend auch verschiedener Farbempfindlichkeit des Einzelnen nur unerheblich differiert und der absolute Gewinn an Genauigkeit bei Verwendung einer solchen Photozelle gering ist (15 und eigene Beobachtung). Trotzdem scheint die Frage berechtigt, ob man einer solchen Bestimmungsmethode, die mit subjektiven Wahrnehmungen verbunden ist und die in ihrem Ergebnis die Reaktionszeiten von zumindest zwei an der Untersuchung beteiligten Personen enthält, dem Zwang einer statistischen Analyse unterziehen kann. Die Sicherung der Frequenzabhängigkeit sowie die Bestätigung der

Reproduzierbarkeit der Messergebnisse scheint aber das Vorgehen einer statistischen Analyse zu rechtfertigen.

Auf Grund der mitgeteilten Untersuchungen und deren Ergebnisse kann festgestellt werden: Die Methode ist einfach und nicht aufwendig. Der Meßvorgang dauert kaum länger als die gemessene Kreislaufzeit selbst, benötigt also wenige Sekunden bzw. Minuten. Die gefundene Frequenzabhängigkeit der ALZ bringt eine wesentliche Einengung der Normgrenzen und das Normogramm (Abb.3) ermöglicht eine schnelle und technisch einfache Abgrenzung einer veränderten ALZ. Die Versuche mit verschiedenen Konzentrationen des Farbstoffes und die Dreifachmessung weisen auf die Sicherheit der Methode und die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse hin. Hierzu sei einschränkend bemerkt, daß es sich bei den untersuchten, klinisch gesunden Hunden um ein nach Größe und Gewicht relativ einheitliches Kollektiv gehandelt hat, weshalb auch die Beziehung ALZ zum Körpergewicht, wie sie von G i b b s o n (7) festgestellt worden war, nicht geprüft werden konnte. Der größte Teil der Hunde war mit Untersuchungsmanipulationen wie intravenöse Injektion, EKG-Abnahme usw. vertraut. Es ist denkbar, daß ein noch größeres und nach Körpergewicht, Trainingszustand, Aufregungsgrad und Ähnlichem uneinheitlicheres Kollektiv eine etwas weitere Standardabweichung als die hier mitgeteilte ergibt. Einige, auch in wiederholten Bestimmungen am Rande der zwei-Sigma-Grenzen liegende Arm-Lippen-Zeiten von Hunden ohne Hinweis auf eine Herzerkrankung könnten dahingehend ausgelegt werden.

Vergleicht man die gefundenen Normgrenzen mit den in der Literatur mitgeteilten Werten (10,22) ergeben sich keine erheb-

lichen Differenzen (s.Tab.2 und Tab.5). Besonders im mittleren Schlagzahlbereich (120 HF) ist eine gute Übereinstimmung vorhanden. J a c k s o n berichtet über Arm-Konjunktiva-Zeiten von 12,0 Sekunden, W a n g ermittelt bei Messung zwischen V. femoralis und Konjunktiva 12,6 Sekunden als Mittelwert. In den von mir mitgeteilten Ergebnissen ergibt sich als Mittelwert der ALZ bei einem mittleren RR-Abstand von 0,516 (116 HF) 12,45 Sekunden. An Hand der ermittelten Normgrenzen können Zeiten, die ohne Kenntnis der Frequenzabhängigkeit noch als unverändert angesehen werden mußten (9 bis 17 Sekunden), als veränderte Zeiten erkannt werden, falls sie nach der ermittelten Herzschlagzahl über bzw. unter der zwei-Sigma-Grenze liegen. Gegenüber den bisher zugänglichen Normalzeiten bei Hunden, die keinen Hinweis auf die während der Messung bestehende Herzschlagfrequenz enthielten, stellt die Sicherung der Frequenzabhängigkeit und die Abgrenzung mit Hilfe des Normogrammes der Abb.3 einen wesentlichen Fortschritt dar.

Aus bereits erwähnten Gründen wurde einheitlich eine Dosis von 1 ml der 15%igen Na-Fluoresceinlösung gewählt. Eine Dosierung nach dem Körpergewicht und damit nach der Größe des zu erwartenden totalen Blutvolumens bzw. Herzminutenvolumens mag gerechtfertigt sein. J a c k s o n (10) hat ein derartiges Vorgehen, jeweils 1 ml pro 15 kg KGW, empfohlen. Besonders das einmal beobachtete, allmähliche Auftreten des Fluoreszenzphänomens bei einem kranken Hund (Nr.5, Tab.6) unterstützt die Anregung, bei schweren Hunden die Dosis zu erhöhen und damit die Endpunktbestimmung zu erleichtern. Wegen der zu erwartenden Nebenerscheinungen ist bei der Untersuchung von Zwergrassen an eine Verminderung der verwendeten Dosis zu denken. Nach eigener Beobachtung ist nach 15 Minuten die Konzentration, bei Verwendung einer 15%igen und auch einer 20%igen Lösung, zu gering um

noch in der Lippenschleimhaut eine Fluoreszenz sichtbar werden zu lassen, nach 20 Stunden kann keine grüne Verfärbung des Urins infolge der Farbstoffinjektion mehr festgestellt werden. Die versehentliche subkutane Injektion ruft anscheinend bei den Tieren einen geringgradigen Schmerz hervor. Eine weitere Nebenwirkung ist der nach höherer Dosierung auftretende Brechreiz bzw. Vomitus. Beide Nebenwirkungen sind aber eher der relativ hohen Konzentration der benutzten Lösung als dem Na-Fluorescein selbst zuzuschreiben.

Die Beurteilung des Fluoreszenzphänomens in der Mundschleimhaut wurde gewählt, weil die Lippenschleimhaut nach der in Vorversuchen (24) gewonnenen Erfahrung trotz gelegentlich starker Pigmentierung, die die Fluoreszenz abschwächt, am einfachsten zu beobachten ist. Im Einzelfall kann die Fluoreszenz in der Konjunktiva deutlicher sein, jedoch widersetzen sich die Tiere den Untersuchungsmanipulationen am Auge stärker. Sollte wegen einer zu starken Pigmentierung der Mundschleimhaut die Ablesung dort unmöglich sein, führt die Wahl der Endpunktermittlung in den Konjunktiven sicherlich zu keiner erheblichen Abweichung von einer sonst zu messenden Arm-Lippen-Zeit (15). Andere Orte für die Endpunktermittlung, wie die beim Menschen häufig benutzte Ohrmuschel, scheiden beim Hund seiner Behaarung wegen aus.

Die klinische Anwendung der ALZ-Messung als diagnostisches Hilfsmittel sollte nicht ohne Kenntnis darüber erfolgen, welche Mechanismen der Blutzirkulation zu veränderten Zeiten führen und daß in manchen Fällen einer Erkrankung des Zirkulationsapparates keine veränderten Zeiten zu erwarten sind. Die Dauer der ALZ wird bestimmt durch das Herzminutenvolumen, den peri-

pheren Widerstand und das venöse Rückstromvolumen. Die beim Hund häufig vorkommenden Bi- und Trikuspidalklappeninsuffizienzen können dabei durch Veränderungen der angeführten drei Kreislaufparameter über lange Zeit ausgeglichen werden. Bei einer dekompensierten Klappeninsuffizienz des Hundeherzens ist mit einer stetig zunehmenden Verlängerung der ALZ je nach dem Grad der resultierenden Lungenstauung bzw. der Behinderung des venösen Rückstromes zu rechnen. Dauer und Schwere eines derartigen Fehlers sowie der Grad der Belastung werden die Fähigkeit des Herzmuskels zur Kompensation z.B. durch Vergrößerung des Zeitvolumens limitieren. Danach ist es verständlich, daß in klinisch ähnlichen Fällen normale oder nur wenig veränderte Kreislaufzeiten gemessen werden können, anstatt der erwarteten, veränderten Zeiten. Als Beispiel dafür kann der Hund Nr. 4 in der Tab.6 (s. auch Abb.3) angesehen werden.

Außer der diagnostischen Möglichkeit sollten die ALZ-Messungen die prognostische Beurteilung während einer Behandlung verbessern. Hierzu sind noch weitere Untersuchungen an kranken Hunden notwendig. Darüber hinaus sollte die Frage der bei schweren Hunden zu verabfolgenden Dosis der Na-Fluoresceinlösung beantwortet werden. Dies wäre z.B. durch eine routinemäßige Messung der Arm-Lippen-Zeit bei allen herzkranken Hunden zu erreichen.

6. Zusammenfassung

Klinik und Praxis sind an technisch einfachen Untersuchungsmethoden interessiert, die über Vorliegen und Schwere einer Herzinsuffizienz beim Hund eine Aussage machen können. Die Messung der ALZ und ihre Beziehung zu der während der Messung bestehenden Herzschlagfrequenz bietet eine solche Möglichkeit. Die Methode ist einfach und nicht aufwendig, die Messung beansprucht nur wenig mehr Zeit, als die ALZ dauert, also wenige Sekunden bzw. Minuten.

Bei 50 Bestimmungen der ALZ mittels Na-Fluorescein an 22 Hunden konnte in dieser Arbeit eine Abhängigkeit der ALZ von der Herzschlagzahl während der ALZ gefunden werden. Die Kenntnis der Frequenzabhängigkeit bringt eine wesentliche Einengung der Normgrenzen. Mit Hilfe eines Normogrammes ist es in einfacher und eindeutiger Weise möglich, gemessene Arm-Lippen-Zeiten zu beurteilen. Versuche mit verschiedenen Konzentrationen des Farbstoffes und Dreifachmessung belegen die Sicherheit der Methode und die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse.

Verfasser Jahr		Kreislaufab- schnitt	Dosis	Technik	Zeit bei ge- sundem Mensch
Koch 1922	(11)	ii. Armvene- re. Armvene	1 ml 5%	blutig Fluoreszens in Blutprobe	18,3 - 22,7 sec
Lange u. Wollheim 1931	(13)	Armvene- Lippen	2 ml 5%	Fluoreszens Schleimhaut	20,0 - 25,0 "
Lange u. Boyd 1943	(14)	Armvene- Lippen	2 ml 5%	Fluoreszens Schleimhaut	15,0 - 17,5 "
		Armvene- Konjunktiva	2 ml 20%	Fluoreszens Schleimhaut	15,0 "
		Armvene- Bein, Arm +	2 ml 20%	Fluoreszens Quaddel	20,1 (Bein) " 18,0 (Arm) "
Fishback 1942	(4)	Armvene- Zunge	4 ml 10% 3 ml 20%	u. Fluoreszens Schleimhaut	7,0 - 15,6 "
Winsor 1947	(25)	Armvene- Fuß, Arm	2 ml 5% 2 ml 4% ++	Fluoreszens Quaddel	28,1 (Fuß) " 18,6 (Arm) "
Wollheim 1950	(27)	Armvene- Lippe	2 ml 5% 2 ml 4%	u. Fluoreszens Schleimhaut	20,0
Lubic 1952	(17)	Armvene- Zunge	3 ml 15%	Fluoreszens Schleimhaut	15,61 "
Lange 1960	(15)	Armvene- Zunge, Backe	2 ml 5% 2 ml 10%	u. Dermofluoro- graph, Wange	13,0 - 17,0 "

Tab. 1 Messung von Kreislaufzeiten mittels Na-Fluorescein beim Menschen

+ Hautquaddeln mittels subkutaner Injektion von 5%igem Novocain mit 0,001 Histamingehalt, dadurch Vermeidung der Fluoreszensabsorption in den Epidermisschichten

++ Anstelle Na-Fluorescein wurde Riboflavin verwendet

Verfasser Jahr	Kreislaufab- schnitt	Indikator	Technik	Zeit bei ge- sunden Hund
Loevenhart(16) 1921	V.jug.ext.sin- V.jug.ext.dext.	Li-benzoat -azetat Hexamethylen- tetramin	spektro graphisch chemisch	7,8 (6,6-10,2) 7,95(6,6-10,2)
	V.jun.ext.sin- Atemzentrum	Na-cyanid	Respiration	8,66
	V.sanhena- Atemzentrum	Na-cyanid	Respiration	9,52
Gibbson 1936	(7) V.femoralis- Atemzentrum	Na-cyanid	Respiration	10,5 (6,5-17)
Wang 1946	(22) V.femoralis- Konjunktiva	Na-Fluores- cein	Fluoreszens	12,6 (9-16)
Jackson 1962	(10) V.antebrachii- Konjunktiva	Na-Fluores- cein	Fluoreszens	12,0
Werner 1969	(24) Pulm,A.Klapp. Aortenklappen	physiol. Na-chlorid	Thermodilu- tion	EZ:1,83±0,76 GZ:5,89±2,17

Tab. 2 Kreislaufzeit beim Hund. Bei (24) : EZ und GZ = Erscheinungs-
bzw. Gipfelzeit.

Nr. des Hundes	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Gewicht (kg)
1	SH-Bastard	2	weiblich	17,5
2	SH-Bastard	6	männlich	26,0
3	SH-Bastard	2	weiblich	20,0
4	Beagle	5	weiblich	15,0
5	Beagle	5	männlich	19,0
6	DSH	7	weiblich	30,0
7	SH-Bastard	2	weiblich	23,0
8	SH-Bastard	3	weiblich	22,5
9	SH-Bastard	1	weiblich	20,0
10	SH-Bastard	1	weiblich	21,0
11	DSH	1	weiblich	20,0
12	DDH	6	männlich	28,0
13	SH-Bastard	2	männlich	20,0
14	SH-Bastard	1	männlich	22,0
15	SH-Bastard	1	männlich	19,0
16	SH-Bastard	2	weiblich	22,5
17	SH-Bastard	1	weiblich	25,2
18	Pudel	5	männlich	15,0
19	Airedale	4	weiblich	21,5
20	SH-Bastard	7	männlich	29,0
21	DDH-Bastard	5	weiblich	23,0
22	SH-Bastard	2	weiblich	22,0

Tab. 3 Rasse, Alter, Geschlecht und Gewicht der untersuchten Hunde. Gleiche Hunde haben in den Tab. 3,4 und 5 gleiche Nummern.

Nr. des Hundes	ALZ	RR	HSL	HF
1	14,3	0,650	22	96
2	13,0	0,670	19	90
3	10,5	0,520	20	114
4	11,5	0,496	23	114
5	13,7	0,510	27	120
6	10,7	0,420	25	144
7	11,0	0,517	21	108
1	12,8	0,553	23	108
2	12,8	0,560	23	108
3	11,8	0,538	22	102
4	13,8	0,390	35	150
5	8,5	0,356	24	162
6	12,7	0,470	27	126
7	12,8	0,470	27	126

Tab.4 Meßwerte zur Prüfung des Einflusses der Farbstoffkonzentration. Oben 20%ige, unten 10%ige Na-Fluoresceinlösung, Injektionsmenge 1 ml. Für den Vergleich mit der 15%igen Lösung stehen die jeweils ersten Werte der Hunde 1 bis 7 in Tab.5. (ALZ=Arm-Lippen-Zeit, RR= Schlagabstand im EKG, HSL= Zahl der Herzschläge während der ALZ, HF= Zahl der Herzschläge während einer Minute).

Mehrals untersuchte Hunde

Einmal untersuchte Hunde

Nr. des Hundes	ALZ	HSL	RR	HF	Nr. des Hundes	ALZ	HSL	RR	HF
1	10,8	20	0,529	114	11	14,5	22	0,650	84
	8,3	19	0,436	138					
	+15,0	22	0,680	90	12	13,0	24	0,535	114
	+14,6	25	0,575	102					
	+13,3	25	0,530	112	13	13,2	27	0,480	132
2	12,2	21	0,567	96					
	+14,8	30	0,490	122	14	9,1	24	0,387	150
	+15,3	33	0,465	130					
	+12,4	24	0,520	116	15	8,5	21	0,400	150
3	11,8	23	0,502	108					
	10,6	18	0,590	102	16	9,1	24	0,378	156
4	11,0	23	0,485	126					
	10,5	17	0,610	102	17	9,3	25	0,369	162
	+14,2	28	0,510	118					
	+11,8	20	0,590	102	18	11,5	22	0,520	114
	13,3	19	0,700	86					
5	13,0	23	0,620	102	19	9,2	25	0,369	162
	+15,1	28	0,540	108					
	+11,6	25	0,469	130	20	9,8	23	0,424	144
	+11,6	22	0,520	116					
6	9,7	23	0,418	144	21	18,7	26	0,730	78
	9,5	23	0,418	144					
	+10,3	24	0,430	140	22	10,1	20	0,520	120
	+9,6	22	0,430	140					
	+10,6	25	0,425	142					
7	13,4	26	0,505	120					
	+16,4	31	0,530	114					
	+14,7	30	0,490	124					
	+16,7	30	0,560	106					
8	10,7	23	0,460	126					
	+13,2	26	0,510	114					
	+11,6	21	0,560	106					
	+12,6	24	0,525	114					
9	16,5	22	0,750	78					
	16,2	25	0,650	90					
10	+16,2	31	0,520	115					
	+14,9	29	0,515	116					
	+12,5	24	0,520	116					

Mittelwert und Standardabweichung

der Einzelwerte (s_x):ALZ : 12,45 sec $\pm$ 1,82 sec

RR : 0,516 Sec

Tab. 5. $\frac{1}{2}$ Meßwerte zur Prüfung der Frequenzabhängigkeit. + Dreifachmessungen an 8 Hunden im Abstand von jeweils 2 Tagen.

Nr. des Hundes	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht	Gewicht (kg)	ALZ	HF
1	Pudel	14	männlich	10,0	19,2	120
2	DSH	7	männlich	52,7	23,3	156
3	Dackel	8	männlich	9,0	17,2	216
4	Pudel	10	männlich	10,5	10,5	160
5	Rottweiler	9	männlich	45,5	28,7	132
5a					33,0	132
5b					30,2	167

Tab. 6 Arm-Lippen-Zeiten kranker Hunde. Die Werte sind als mit Ziffern bezeichnete Kreuze in der Abb. 3 eingetragen.

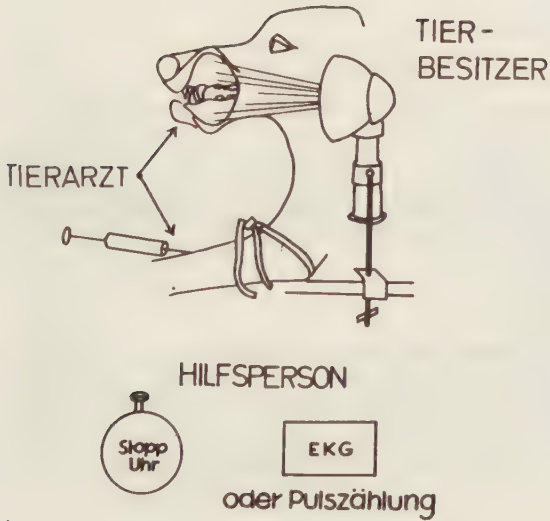


Abb. 1 Anordnung für die Messung der Arm-Lippen-Zeit. Für den eigentlichen Meßvorgang wird die Beteiligung von drei Personen benötigt. Die Messung dauert aber nur wenig länger als die ALZ selbst, also nur wenige Sekunden bzw. Minuten. Näheres s. Text (3. Material und Methode: Untersuchungsgang und Arbeitseinteilung).

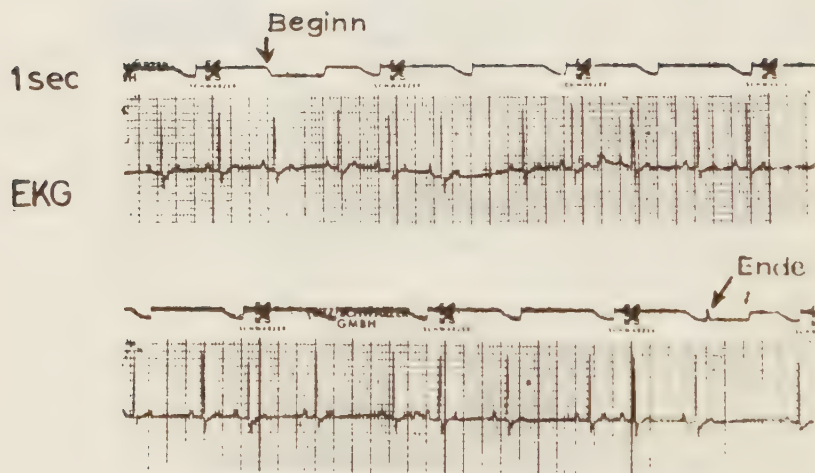


Abb. 2 Registrierung der Herzschläge während der ALZ von "Beginn" bis "Ende" (Pfeile, Drucktaste in Sekundenschreibung) mittels eines EKG-Gerätes. Statt dessen kann auch die Pulszahl an der A. femoralis gezählt werden.

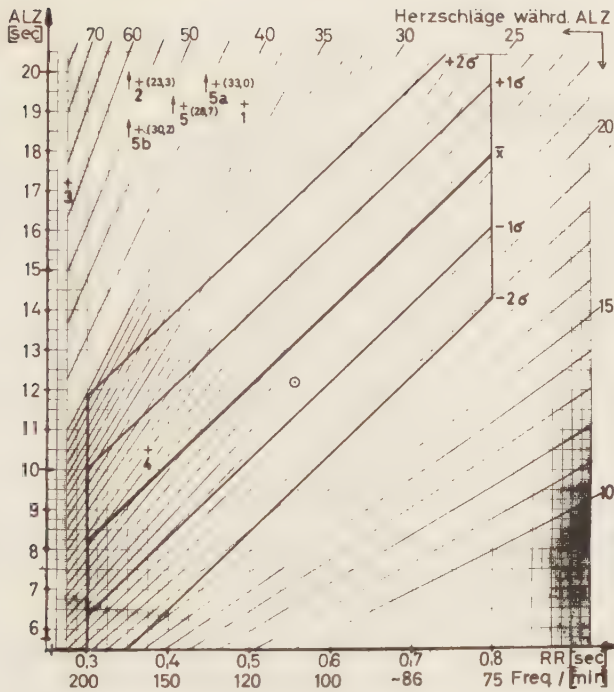


Abb. 5 Relation zwischen ALZ (Ordinate), Zahl der Herzschläge während der Messung, HSL (diagonale Linienschar) und dem RR-Abstand bzw. der Zahl der Herzschläge pro Minute (Abszisse). Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht $y = 2,4 + 19,44 x$. Die Korrelation ist statistisch gesichert ($p < 0,001$). Für die frequenzabhängige Messung der ALZ genügt es, den Schnittpunkt von ALZ und HSL aufzusuchen. Ein Beispiel soll das Vorgehen erläutern. Der Kreis in der Abb. entspricht dem Wertepaar 12,2 sec ALZ und 22 HSL. Er liegt auf dem Schnittpunkt einer Waagerechten durch 12,2 sec ALZ auf der Ordinate mit der Diagonalen, die 22 HSL entspricht. Der Kreis liegt innerhalb der ein-Sigma-Grenze, d.h. im Normbereich. Liegt der Punkt außerhalb der zwei-Sigma-Grenze, ist die ALZ eindeutig verlängert; liegt er zwischen der ein- und zwei-Sigma-Grenze, sollte das Tier weiter kontrolliert werden.

- 9 Berbeuval, R.,
Cuny, G.,
Larcan, A.,
Tenette, M.
La vitesse de circulation du vieillard
normal étudiée par la méthode à la lobeline
Presse méd.
65, 1498 (1957)
- 10 Jackson, W.
Circulation Time in Heartworm Disease
Canine Cardiology
Am. Anim. Hospital Assoc. (1962)
- 11 Koch, E.
Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
Arch. Klin. Med.
140, 39 (1942)
- 12 Krichmeister, H.
Klinische Funktionsdiagnostik
Verlag Thieme, Stuttgart (1964)
- 13 Lange, K.,
Wollheim, E.
Die Kreislaufzeit und ihre Beziehung
zu anderen Kreislaufgrößen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.
43, 134 (1931)
- 14 Lange, K.,
Boyd, A.J.
Objektive Kreislaufzeitbestimmungen
mit Natriumfluorescein
Am. J. Med. Sc.
206, 458 (1943)
- 15 Lange, K.
Über die Unzuverlässigkeit subjektiver
Kreislaufzeitbestimmungen
Zeitschr. Kreisf. Forsch.
49, 56 (1960)
- 16 Loevenhart, A.,
Schlomovitz, B.,
Seybold, E.G.
The Determination of Circulation Time
in Rabbits and Dogs
J. Pharm. a. Exper. Ther.
19, 222 (1922)

- 17 Lubic, L.,
Sissman, N. A Modification of the Fluorescein
Circulation Time
Am. Heart J.
44, 443 (1952)
- 18 Matthes, K.,
Schleicher, J. Über die Messung der Kreislaufzeit beim Mensch
Z. exp. Med.
105, 755 (1939)
- 19 Preston, W.N.,
Hubbard, J.P.,
Ross, R.A. The Velocity of Blood Flow in Infants and
Young Children Determined by Radioactive Sodium
J. Clin. Invest.
21, 613 (1942)
- 20 Spier, L.C.,
Wright, J.S.,
Saylor, L. A New Method for Determining the Circulation
Time throughout the Vascular System
Am. Heart J.
12, 511 (1936)
- 21 Sutton, G.C.,
Karnell, J.,
Nylin, G. Studies on the Rapidity of Complete
Blood Circulation in Man
Am. Heart J.
39, 741 (1950)
- 22 Wang, S.C.,
Painter, E.,
Ovenman, R. Fluorescein Circulation Time as a Prognostic
Sign in Experimental Traumatic Shock
J. Exp. M.
84, 549 (1946)
- 23 Webb, J.M.,
Fonda, M. Elimination of Fluorescein
J. Pharm. a. Exper. Ther.
137, 141 (1962)

- 24 Werner, J.,
Trautvetter, E.,
v.Recum, A. Die zentrale Kreislaufzeit bei Hunden
Zbl. Vet. Med.
A 16, 857 (1969)
- 25 Winsor, T.
Adolph, W. Fractional Circulation Times Using
Fluorescent Tracer Substances
Am. Heart J.
34, 80 (1947)
- 26 Winternitz, M.,
Deutsch, J.,
Brüll, Z. A Clinical Useful Method of Measuring Blood Cir-
culation Times by Means of Injecting Decholin
Med. Klin.
27, 986 (1931)
- 27 Wollheim, E. Klinik der Herzinsuffizienz
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch.
16, 75 (1950)

Herrn Professor Dr. L. Felix Müller danke ich an dieser Stelle für das Überlassen des Themas. Herrn Professor Dr. J. Werner, Herrn Dr. E. Trautvetter, Herrn Dr. A.v.Recum und Herrn Dr.J.P. Poirson schulde ich Dank für die gütige Unterstützung bei der Durchführung vorliegender Arbeit

Lebenslauf

Am 1. Mai 1945 wurde ich, Lutz Dietzel, als Sohn des Rechtsanwaltes Helmut Dietzel und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Drescher in Heidelberg geboren. Im September 1951 wurde ich in die Wilhelm-Wundt-Volkschule in Mannheim-Neckarau eingeschult. Mit Beginn des Schuljahres 1955 besuchte ich das Karl-Friedrich-Gymnasium in Mannheim, an dem ich am 20. März 1964 die Reifeprüfung abgelegt habe.

Am 13. Mai 1964 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen. An dieser Universität blieb ich sechs Semester immatrikuliert und bestand am 30. Oktober 1966 dort die tierärztliche Vorprüfung. Danach studierte ich 1 Semester an der Universität Zürich. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin, an der ich am 24. April 1970 das Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

Die Bestallung als Tierarzt erhielt ich am 27. April 1970. Zur Zeit bin ich Assistent eines praktischen Tierarztes in Kaiserslautern.

